Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n .

DIE NEUTRALEN C_{17}-KETOSTEROIDE IM HARN DES KANINCHENS UNTER EINWIRKUNG VON BIENENGIFT.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Emil R o o s
aus Würzburg

Würzburg 1954

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n .

DIE NEUTRALEN C_{17}-KETOSTEROIDE IM HARN DES KANINCHENS UNTER EINWIRKUNG VON BIENENGIFT.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Emil R o o s
aus Würzburg

Würzburg 1954

Referent:

Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n

Tag der mündl. Prüfung:

26. Feb. 1954

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Die im folgenden zu schildernden Untersuchungen mit Bienengift wurden vorgenommen, um im Anschluss an frühere Arbeiten des hiesigen Pharmakologischen Institutes (W. NEUMANN und E. HABERMANN (1) (2), W. NEUMANN) weitere Einblicke in den Wirkungsmechanismus dieses Giftes zu bekommen. Seine Anwendung zur therapeutischen Beeinflussung von rheumatischen Erkrankungen erfolgt schon seit langer Zeit.

Sowohl beim Menschen als auch im Tierversuch konnte man durch Verabreichung von Salicylaten, die bekanntlich in der Therapie des akuten Gelenkrheumatismus eine Hauptrolle spielen, eine Steigerung der sekretorischen Aktivität der Nebennieren nachweisen. Es schien daher interessant, der Frage einer ähnlichen Wirkung des Bienengiftes nachzugehen, zumal schon W. FELDBERG (London) gezeigt hat, dass Bienengift bei Katzen die Nebennieren zu einer Adrenalinausschüttung veranlasst und kürzlich H. WEIDMANN und E. MØLLER (Kopenhagen) über eine Reduzierung des Ascorbinsäuregehaltes von Rattennebennieren durch Injektion von Bienengift berichtet haben, bei welcher die Hypophyse beteiligt ist.

In den letzten Jahren ist auf dem Gebiete der Endocrinologie das Hypophysen-Nebennierenrindensystem in den Vordergrund des Interesses getreten. Das adrenocorticotrope Hormon der Hypophyse (ACTH) wirkt auf die Nebennierenrinde und regt sie zur Produktion von Hormonen an. Diese sind Steroide und werden nach dem heutigen Stand der Kenntnisse eingeteilt in Glucocorticoide, Mineralocorticoide und in

Hormone mit androgener, oestrogener und progesteronartiger Wirksamkeit. Die Glucocorticoide begünstigen die Gluconeogenese aus Eiweiss, rufen Veränderungen des Blutbildes hervor und sind salzaktiv. Eine grössere Rolle im Wasser- und Elektrolytstoffwechsel spielen jedoch die Mineralocorticoide. Von der dritten Gruppe sind im Rahmen dieser Arbeit die androgen wirksamen Hormone von Bedeutung. Sie bedingen Maskulinisierung, begünstigen das Wachstum der Axillar- und Schambehaarung und sollen einen Einfluss auf den Stickstoff-Stoffwechsel haben. Metaboliten der drei Hormongruppen werden im Harn ausgeschieden und können mit geeigneten Methoden nachgewiesen werden. Die im Harn ausgeschiedenen Abkömmlinge der androgenen Hormone sind die C_{17}-Ketosteroide.

Da die Ketosteroidausscheidung im Urin abhängig ist von der Aktivität der Nebenniere, kann die Ketosteroidausscheidung auch zur quantitativen Beurteilung der sekretorischen Aktivität der Nebenniere herangezogen werden.

Bisher wurden nach Angaben von J. ENZINGER über 40 verschiedene Ketosteroide aus dem Harn isoliert, doch nur ein Teil von diesen besitzt androgene Wirksamkeit. Androsteron, Dehydroisoandrosteron, Androstenalon und das biologisch unwirksame Ätiocholanolon, das sich nur in der Cis-Trans-Isomerie vom Androsteron unterscheidet, machen ungefähr 90% der gesamten im Harn gefundenen Ketosteroide aus.

Als Ursprungstätte der Steroidhormone kommen die Keimdrüsen und die Nebennieren in Frage, die nach den heutigen Kenntnissen allein in der Lage sind, Steroidhormone zu produzieren. Man nimmt heute an, dass ungefähr 2/3 der ausgeschiedenen Steroide von der Nebenniere stammen und 1/3 von den Testes. Um dieses letzte Drittel ist die Ausscheidung bei den Frauen vermindert. Als Durchschnittswert der Ketosteroidausscheidung für Männer von 20 bis 40 Jahren werden Zahlen zwischen 12.5 und 16.7 mg/24 Stunden angegeben, mit einer unteren Grenze der Norm von 6 mg und einer oberen bei ungefähr 25 mg/24 Stunden. Die Durchschnittswerte für erwachsene Frauen werden von denselben Autoren mit 7 bis 12 mg 24 Stunden angegeben. Kinder scheiden vor dem 7. Lebensjahr nur sehr geringe Mengen von C_{17}-Ketosteroiden aus, oft unter 1 mg, im Durchschnitt etwa 1.3 mg/24 Stunden. Vom 7. bis 12. Lebensjahr kommt es bei beiden Geschlechtern zu einem allmählichen parallelen Anstieg mit einer Durchschnittsausscheidung von 3.8 mg/24 Stunden bei Schwankungen von 1 bis 8.2 mg. Gegen das 18. Lebensjahr etwa erreichen die Werte die Normalwerte für Erwachsene und auch die geringen Geschlechtsunterschiede von 4 bis 5 mg treten um diese Zeit in Erscheinung. Das Maximum der Ketosteroidausscheidung wird bei beiden Geschlechtern aber erst um das 25. Lebensjahr erreicht. Extreme Beispiele für eine pathologische Erniedrigung oder gar fehlende Ketosteroidausscheidung finden wir bei der Addisonschen Erkrankung, die auf die vollkommene Zerstörung oder Atrophie der Nebennierenrinde zurückzuführen ist. Im Gegensatz hierzu

liefert das adrenogenitale Syndrom (Morbus Cushing) sehr hohe Werte. Der höchste bisher beschriebene Wert einer C_{17}-Ketosteroidausscheidung wird hierbei mit 1980 mg/24 Stunden angegeben. Zwischen diesen beiden Extremen liegen alle Übergänge: mehr oder weniger erhöhte Werte bei Hisutismus und Virilismus, erniedrigte Ausscheidung bei Nebennierenrindeninsuffizienz.

Seitdem im Jahre 1935 W. ZIMMERMANN eine Methode zur chemischen Bestimmung der androgenen Substanzen im Harn angab, sind eine Reihe von Modifikationen dieser Methode und eine Anzahl Arbeiten auf diesem Gebiete erschienen, durch die ein wesentlicher Einblick in den Stoffwechsel und die Bedeutung der Steroid-Hormone erhalten wurde. Alle Steroide, zu denen auch die Gallensäuren, D-Vitamine, Sexualhormone und Nebennierenrindenhormone gehören, haben den Zyklopentanoperhydrophenanthren-Ring gemeinsam. Unter ihnen zeichnen sich die C_{17}-Ketosteroide dadurch aus, dass sie an der C_{17}-Stellung eine Ketogruppe tragen, die gegen die verschiedensten chemischen Einflüsse sehr widerstandsfähig ist und auch durch die zur Freisetzung dieser Verbindung notwendige Salzsäurehydrlyse nicht zerstört wird. Auf dem Vorhandensein dieser Ketogruppe ist die Zimmermannsche Farbreaktion zur Bestimmung der C_{17}-Ketosteroide aufgebaut.

Die Bestimmung der C_{17}-Ketosteroide aus dem Harn gibt

einen relativ guten Aufschluss über die Funktionsfähigkeit der Nebennierenrinde. Der Nachweis ist möglich durch die schon erwähnte chemische Reaktion mit m-Dinitrobenzol (nach ZIMMERMANN). Sie ist eine kolorimetrische Methode. Bei der Farbstoffentwicklung handelt es sich um eine ganz allgemeine Reaktion zwischen einer Methylenketogruppe, die auch die C_{17}-Ketosteroide besitzen, mit Polynitrokörpern in alkalischem Milieu. Zwei Tatsachen machen die Reaktion zu einer spezifischen:

1. Bei hohen alkalischen pH-Werten ist der aus C_{17}-Ketosteroiden entstehende Farbstoff stabil, während analoge Farbstoffe aus ähnlich gebauten, im Harn eventuell vorkommenden Verbindungen instabil sind.

2. Der entstandene violett-rote Farbstoff weist ein charakteristisches Absorptionsspektrum mit Maximum im Grünen auf. - Die Farbreaktion erfüllt das Lambert-Beersche Gesetz, welches Proportionalität zwischen Konzentration und Farbtiefe fordert. Deshalb ist das Verfahren auch für quantitative Bestimmungen geeignet. Es stellte sich allerdings heraus, dass die Farbreaktion der C_{17}-Ketosteroide aus Harnextrakt durch unbekannte chromogene Substanzen gestört wird, über deren Ausschaltung unten Näheres gesagt wird.

Im Harn liegen die C_{17}-Ketosteroide als wasserlösliche Ester der Schwefel- oder Glucuronsäure vor. Aus dieser Veresterung werden sie durch Hydrolyse freigemacht, so dass sie anschliessend mit Lipoidlösungsmitteln extrahiert werden können.

Der Arbeitsgang der Bestimmung ist nach A. RUPPERT folgender: der abgemessenen Harnmenge wird der zehnte Teil ihres Volumens an rauchender Salzsäure zugesetzt, der Inhalt des Kölbchens am Rückflusskühler zum Sieden gebracht und nun 15 Minuten im Sieden gehalten. Danach erfolgt die sofortige Unterbrechung der Hydrolyse unter fliessendem Wasser. Die anschliessende Extraktion erfolgt mit Lipoidlösungsmitteln, wie Benzol, Chloroform oder Äther. Es wird mit peroxydfreiem Äther äthylicus im Scheidetrichter dreimal 3 Minuten gut geschüttelt, und die Extrakte werden gesammelt. Durch anschliessendes Waschen mit gesättigter Sodalösung und 10%iger Natronlauge werden die phenolischen Steroide entfernt. Hierauf wird mit destilliertem Wasser so lange gewaschen, bis dieses neutral reagiert. Nun erfolgt die Aufnahme des Äthers in ein Kölbchen, aus dem er im Wasserbad verdampft wird. Jetzt schliesst sich an dieser Stelle des Arbeitsganges die m-Dinitrobenzolreaktion an. Der Kölbchenrückstand wird in absolutem aldehydfreiem Alkohol aufgenommen.

Zur Farbreaktion sind ausser dem gelösten Harnextrakt an Reagentien nötig:

1. Eine 2%ige alkoholische m-Dinitrobenzollösung (absoluter Alkohol). Reinheit und Konzentration des m-Dinitrobenzols sind für die Genauigkeit der Reaktion wesentlich. Heutzutage liefert die Firma Merck reinstes m-Dinitrobenzol, das gebrauchsfertig vorliegt. Was die Konzentration der Lösung anbetrifft, hat sich herausgestellt, dass mit 2%iger Lösung intensivere Farbentwicklung möglich ist als mit 1%iger Lösung. Über 2%ige Lösung hinauszugehen, wirkt sich auf den Leerwert wieder ungünstig aus.

2. Kalilauge. Ihre Konzentration ist massgebend für die Trennung in stabile und labile Verbindungen. Geeignet ist eine 3n wässerige Kalilauge. Wählt man höhere Konzentrationen, kommt es leicht zu Ausfällungen, löst man in Alkohol, so ist die Lösung nicht so gut haltbar.

3. Absoluter Alkohol.

Beim Ansetzen der Farbreaktion lässt man zweckmässigerweise neben dem Hauptversuch (I) zwei Leerversuche (II und III) zur Kompensation der Harneigenfarbe und der Farbentwicklung der Reagentien mitlaufen. In das Reagenzglas I pipettiert man: 2 ccm alkoholischen Harnextrakt, 2 ccm m-Dinitrobenzol, 2 ccm 3n KOH. In das Reagenzglas II füllt man: 2 ccm Harnextrakt, 2 ccm Alkohol, 2 ccm 3n KOH. In das Reagenglas III werden pipettiert: 2 ccm Alkohol, 2 ccm m-Dinitrobenzol und 2ccm 3n KOH. Auf die angegebene Reihenfolge beim Pipettieren ist zu achten. Ausserdem darf beim Einfüllen keine Pause entstehen. Nachdem man die drei Gläser mit Stopfen versehen hat, werden sie in ein Wasserbad von 25° C gestellt, das auf dieser Temperatur gehalten wird. Sonnen- und Tageslicht sind zu vermeiden. Die Farbentwicklung ist eine zeitabhängige Reaktion. Die nach 60 Minuten am Stufenphotometer erfolgende Ablesung ist willkürlich konventionell festgesetzt.

Mit dem Pulfrich-Stufenphotometer ist es möglich, die Eigenfarben von Harnextrakt und Reagentien in einer Ablesung optisch zu kompensieren. Dazu benötigt man 4 Küvetten von gleicher Schichtdicke, von denen jeweils 2 hintereinander

angeordnet werden. In den Strahlengang des Messlichtstrahles kommt der Inhalt aus Reagenzglas I und eine zweite mit aqua dest. gefüllte Küvette zum Ausgleich der optischen Verhältnisse. In den Strahlengang des Vergleichsstrahles bringt man die Farblösungen aus Reagenzglas II und III. Man wählt ein Filter, dessen Schwerpunkt möglichst mit dem Absorptionsmaximum der Lösung übereinstimmt. Für die Berechnung dient als Vergleichsstandard eine alkoholische Androsteronlösung bekannter Konzentration. Mit ihr wird der Eichwert für die Berechnung festgelegt.

Während die Zimmermann-Reaktion bei reinen Hormonlösungen eine reine rotviolette Farbe mit einem ausgeprägten Absorptionsmaximum bei S_{53} ergibt, entsteht bei Harnextrakten eine violettbraune bis gelbbraune Mischfarbe mit einem weniger charakteristischen Verlauf der Absorptionskurve. Dies ist dadurch bedingt, dass Stoffe unbekannter Natur aus dem Harn mitreagieren die Farbbildung aus den C_{17}-Ketosteroiden überlagern und die exakte Messung stören. Bereits 1942 bezw. 1944 machte ZIMMERMANN auf die Beseitigung von Verunreinigungen durch Zusatz von Äther vor dem Kolorimetrieren aufmerksam. Die Ausätherung beruht darauf, dass die aus den C_{17}-Ketosteroiden in der Zimmermann-Reaktion entstehenden Farbstoffe ätherlöslich sind im Gegensatz zu den störenden Begleitstoffen. Diese bleiben in der wässerig-alkalischen Phase, während die spezifischen Chromogene in die alkoholisch-ätherische gehen. Dabei verschiebt sich, bedingt durch das veränderte Lösungsmittel, das Absorptionsmaximum, welches bei 530 mμ lag, beim Photometrieren nach 500 mμ.

Praktisch wird folgendermassen vorgegangen:
Etwa 5 Minuten vor Ablesetermin werden in jedes der 3 Reagenzgläser je 2 ccm Äther äthylicus pro analysi pipettiert. (Zimmermann verwendet 8 ccm Äther, nach Ruppert wird durch 2 ccm Äther gerade eine Abscheidung der Kalilauge als wässerige Phase erreicht) Nach Umschütteln scheidet sich die wässerige Kalilauge mit den störenden Farbstoffen unten ab. Das wässerige Milieu wird durch Zusatz einer Spatelspitze trockenen Natriumsulfats beseitigt. Man lässt das Salz sich absetzen und liest dann in der oben beschriebenen Anordnung der Küvetten bei Filter S_{50} ab. Die von Zimmermann angegebene Methode der Eliminierung störender Chromogene durch Äther wurde in der Modifikation nach Ruppert in der vorliegenden Arbeit bei der Untersuchung der Ketosteroide aus Kaninchenharnen angewandt.

C_{17}-Ketosteroiduntersuchungen mit verschiedener Methodik liegen bei Tieren schon vor. So berichten LAMPTON und MILLER über Ausscheidungen bei Ratten, während KARNOFSKY, NATHANSON und AUB Mäuse untersuchten. KIMELDORF, DANFORD, sowie MAURER und PFEFFER führten Untersuchungen bei Kaninchen durch.

Versuchsanordnung: Für die Versuche wurden 11 Kaninchen im Gewicht von 2.25 bis 3.6 kg verwendet. Gesammelt wurde der 24/Stunden-Urin, der in Stoffwechselkäfigen nach unten ablief. Durch ein eingelegtes Drahtgitter wurden grobe Verunreinigungen

durch Futter oder Kot verhindert. Betrug die Urinmenge weniger als 250 ccm, wurde mit aqua dest. auf 250 ccm aufgefüllt. Für die Ketosteroidbestimmung wurden davon 50 ccm verwendet, für die NaCl-Bestimmung nach MOHR, modifiziert von LARSSON, kamen 20 - 30 ccm zur Aufarbeitung. Das Futter der Kaninchen bestand aus Heu und Rüben. Alle Injektionen erfolgten intravenös, das Bienengift wurde in physiologischer Kochsalzlösung gelöst.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Ergebnisse unserer C_{17}-Ketosteroiduntersuchungen; die einzelnen Befunde selbst sind aus den Tabellen 6 und 7 im Anhang zu ersehen. Die einzelnen Tiere werden in Tabelle 1 nicht in der Reihenfolge der Versuchsanordnung aufgeführt, sondern in Gruppen zusammengefasst. Zunächst werden die Versuche wiedergegeben, bei denen pro kg 1 mg Bienengift injiziert wurde. Eine zweite bezw. dritte Injektion bei dem gleichen Kaninchen wird besonders vermerkt. Dann folgen die Versuche mit der Giftdosis von 2 mg/kg.

Aus den in der Vorperiode vor der Giftinjektion ausgeführten Bestimmungen wird der Durchschnittswert errechnet, gleichzeitig die zugehörige mittlere Abweichung und der mittlere Fehler. In der nächsten Spalte folgt die C_{17}-Ketosteroidausscheidung unter der Einwirkung von 1 oder 2 mg Bienengift pro kg Körpergewicht. Bewegt sich der Wert dieser Ausscheidung im Bereich der mittleren Abweichung, wird dies in der letzten Spalte durch ein Minuszeichen kenntlich gemacht. Bei dem Zeichen $\pm$ ist zwar eine Abweichung von der mittleren Schwankung

Tabelle 1

Ketosteroidausscheidung bei Kaninchen vor und nach Bienengift-injektion.

Kaninchen	Vorperiode			Nach Injektion v. Bienengift		
	Durchschnittl. KS mg/Tag	Mittl. Abw.	Mittl. Fehler	1mg/kg KS mg/Tag	2mg/kg	Abweichung signifikant
B	2.13	±0.37	0.21	2.25		-
C	3.74	±1.80	0.54	4.30		-
G	3.94	±1.03	0.33	2.25		±
H	4.30	±0.42	0.17	3.47		±
I	4.93	±0.65	0.26	4.87		-
K	3.80	±0.52	0.21	2.98		±
2. Injektion						
C	3.72	±0.60	0.22	3.62		-
A	4.43	±0.92	0.46		1.10	+
D	3.91	±1.00	0.30		1.12	+
E	4.65	±1.05	0.30		0.72	+
F	3.56	±1.25	0.39		2.65	-
L	3.10	±1.37	0.68		0.62	±
2. Injektion						
A	4.09	±1.27	0.56		1.35	±
F	3.68	±0.35	0.24		2.45	+
G	4.07	±0.29	0.20		0.54	+
I	1.68	±0.24	0.12		2 Tage	Anurie
K	2.52	±1.72	0.86		0.75	±
3. Injektion						
C	3.30	±0.65	0.26		1.12	+

vorhanden, doch ist sie nicht signifikant, d.h. sie macht weniger als das Dreifache des mittleren Fehlers aus. Nur Abweichungen, die

über das Dreifache des mittleren Fehlers hinaus gehen, werden mit einem + bezeichnet.

Bei der Zusammenstellung der betreffenden NaCl-Ausscheidungen in der weiter unten folgenden Tabelle 2 wird nach dem gleichen Prinzip verfahren.

Ergebnis:

a. Ketosteroidausscheidung:

Aus den Normalversuchen an den 11 noch unbehandelten Tieren (vergl. Anhang Tabelle 6 und 7) ergibt sich eine durchschnittliche C_{17}-Ketosteroidausscheidung von 3.86 mg/Tag, was nicht wesentlich von Beobachtungen von P. und H. DANFORD abweicht, die bei ihren Kaninchen durchschnittlich 2.25 mg/Tag, bei zusätzicher Verabreichung von Wasser aber 3.90 mg/Tag fanden.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, führte Bienengift in einer ersten Dosis von 1 mg/kg bei 3 von insgesamt 6 Versuchstieren zu Tagesketosteroidausscheidungen, die im Bereich der mittleren Schwankung des Durchschnittswertes liegen. Bei den anderen 3 Versuchstieren G, H und K lag der Wert unter der untersten Grenze der mittleren Schwankung, allerdings war die Abweichung nicht als signifikant anzusehen, da sie weniger als das Dreifache des mittleren Fehlers ausmachte. Überwiegend ist aber eine gewisse Senkung der C_{17}-Ketosteroidausscheidung angedeutet, wie weiter unten aus Tabelle 5 noch

besser zu ersehen ist.

Eine zweite Injektion von 1 mg/kg führte bei Versuchstier C zu einem Ketosteroidwert im Bereich der mittleren Abweichung.

Bienengift in der Dosis von 2 mg/kg wurde bei 5 Versuchstieren verwendet. Hier wiesen alle Bestimmungen auf eine Senkung der Ketosteroidausscheidung hin, wie aus der unten folgenden Tabelle 5 sehr deutlich hervorgeht. Bei Tier A, D und E lag die Ketosteroidausscheidung signifikant unter der untersten Grenze der mittleren Abweichung, bei Tier L ebenfalls unter dieser Grenze, allerdings nicht signifikant, bei Tier F war sie niedrig, blieb aber im Bereich der mittleren Abweichung.

Eine zweite Injektion von 2 mg/kg führte bei 5 Tieren zu folgendem Ergebnis: bei Kaninchen I trat zwei Tage lang eine Anurie auf, F und G lieferten Werte, die signifikant unter der untersten Grenze der mittleren Abweichung lagen. Bei Tier A und K lag die Ketosteroidausscheidung ebenfalls unter dieser Grenze, die Differenz kann aber - beeinflusst durch die bei diesen Tieren während der Vorperiode sehr grosse mittlere Abweichung - nicht als signifikant betrachtet werden.

Eine dritte Injektion mit der Dosis von 2 mg/kg bei Versuchstier C lieferte einen signifikant niedrigen Ketosteroidwert.

b. Kochsalzausscheidung: Tabelle 2 lässt folgendes erkennen:

Bei 9 noch unbehandelten Kaninchen beträgt die NaCl-Ausscheidung in der Vorperiode durchschnittlich 1.67 g/Tag.

Tabelle 2

NaCl-Ausscheidung bei Kaninchen vor und nach Bienengiftinjektion.

Kaninchen	Vorperiode			Nach Injektion von Bienengift		
	Durchschnittl. NaCl gr/Tag	Mittl. Abw.	Mittl. Fehl.	1mg/kg NaCl	2mg/kg gr/Tag	Abweichung signifikant
C	1.26	±0.39	0.11	1.432		-
G	1.62	±0.27	0.09	1.520		-
H	2.33	±0.20	0.08	2.133		-
I	2.34	±1.20	0.49	1.924		-
K	1.74	±0.48	0.19	1.291		-
2. Injektion						
C	1.66	±0.36	0.13	1.369		-
G	1.62	±0.27	0.09		0.005	+
D	1.60	±0.68	0.20		0.379	+
E	1.39	±0.48	0.16		0.175	+
F	1.85	±0.77	0.23		1.023	±
L	2.60	±0.32	0.16		0.906	+
2. Injektion						
F	1.85	±0.77	0.23		0.876	±
3. Injektion						
C	2.15	±0.56	0.22		0.438	+

P. und H. DANFORD nennen als Durchschnittsausscheidung 14.1 bezw. 15.4 Milliäquivalent in 48 Stunden, was 0.41 bezw. 0.45 mg/Tag entsprechen würde. Der Unterschied dürfte wohl durch abweichende Ernährung bedingt sein. Er ist an sich nic auffällig; denn nach MEYER-BISCH enthält Kaninchenharn bis zu 2% Chlor, was von unseren Werten noch nicht erreicht wird

Nach einer Bienengift-Dosis von 1 mg/kg blieb die NaCl-Ausscheidung bei 6 Versuchen im Bereich der mittleren Abweichung. Nach der Dosierung von 2 mg/kg war die NaCl-Ausscheidung bei Tier F erniedrigt, aber nicht signifikant, die 5 anderen Versuche ergeben signifikant erniedrigte Werte.

Da durch Bienengift in der Dosis von 1 mg/kg sowohl bei der C_{17}-Ketosteroid- als auch bei der NaCl-Ausscheidung noch keine sichere Beeinflussung, bei einer Dosis von 2 mg/kg aber in fast allen Fällen eine signifikante Erniedrigung beider Werte auffällt, taucht die Frage auf, inwieweit überhaupt eine Beziehung zwischen Ketosteroid- und Kochsalzausscheidung besteht und ob eventuell dieses Verhältnis durch Injektion von Bienengift beeinflusst wird.

Errechnet man für jedes Tier aus der laufenden täglichen Ketosteroid- und Kochsalzausscheidung den Mittelwert, so kann man aus diesen beiden Zahlen das mittlere Verhältnis der tägl. Ketosteroidausscheidung zur Kochsalzausscheidung erhalten.

Aus Tabelle 3 sind diese Werte zu ersehen, und zwar zur Vermeidung unbequem kleiner Zahlen mit 10^3 multipliziert. Man erkennt gleichzeitig, dass eine grosse mittlere Abweichung vorhanden ist, d.h. die Einzelwerte streuen stark. Vergleicht man das laufende tägliche Verhältnis zwischen Ketosteroid- und Kochsalzausscheidung, das aus der Tabelle 7 im Anhang zu ersehen ist, mit dem zugehörigen Mittelwert aus Tabelle 3, dann

Tabelle 3

Verhältnis von Ketosteroid- und Kochsalzausscheidung

Kaninchen	Ketosteroid- zu Kochsalz- ausscheidung Durchschnitts- wert x 10^3	Mittlere Abweichung	Mittlerer Fehler
C	3.06	±1.91	0.57
D	2.48	±0.68	0.27
E	3.34	±1.10	0.33
F	1.97	±0.71	0.20
G	2.43	±0.58	0.19
H	1.85	±0.19	0.07
I	2.10	±1.24	0.50
K	2.16	±0.38	0.15
L	1.02	±0.38	0.19

ist es bei der grossen Streuungsbreite nicht möglich, einen sicheren Zusammenhang zwischen Ketosteroid- und NaCl-Ausscheidung zu erkennen.

Dieses Ergebnis ist aber nicht überraschend. Es stimmt im Prinzip überein mit Beobachtungen von M. PRESSLER: Im Laufe der ersten Lebenswoche sind die Ketosteroidausscheidungen bei Neugeborenen hoch, NaCl wird um diese Zeit wenig ausgeschieden. Während es im Laufe der zweiten Lebenswoche zu einem Abfall der C_{17}-Ketosteroide im Harn kommt, steigen die NaCl-Ausscheidungen im Harn an. Es ist hierbei kein

Zusammenhang zwischen Ketosteroid- und NaCl-Ausscheidung zu erkennen.

Auch in einer Arbeit von P. und H. DANFORD, die sich wie wir mit Harnuntersuchungen von Kaninchen befasst haben, werden Chlorid-Ausscheidungen angegeben. Die Werte liegen hier allerdings, wie oben schon erwähnt wurde, bedeutend niedriger als bei unseren Versuchen, was wohl durch andere Ernährung erklärbar ist, worauf auch die von diesen Untersuchern genannten bedeutend höheren Urinmengen hinweisen. Ein sicherer Zusammenhang zwischen den angegebenen Ketosteroidwerten und der Chlorid-Ausscheidung ist aber auch bei P. und H. DANFORD nicht zu erkennen.

Auch unsere Werte dieses Verhältnisses unter der Einwirkung des Bienengiftes zeigen keine signifikante Abweichung, so dass man bisher unter unseren Versuchsbedingungen nicht von einer deutlichen Beziehung zwischen Ketosteroidausscheidung und NaCl-Gehalt des Urins sprechen kann.

Auffallend ist bei unseren Versuchen die Tatsache, dass es in allen Fällen bei einer Dosis von 2 mg/kg zu einer hochgradigen Oligurie, bei Versuchstier I sogar zu einer zweitägigen Anurie kam. Es liegt daher die weitere Frage nahe, inwiefern eine Abhängigkeit zwischen Diurese und Ketosteroidausscheidung besteht. Bei Beantwortung dieser sind einzelne

Autoren verschiedener Meinung.

ZIMMERMANN (22) sagt, ohne Zahlen zu nennen, dass es bisher feststehe, dass die Diurese keinen Einfluss auf die C_{17}-Ketosteroidausscheidung habe.

Auch KIMELDORF konnte bei Kaninchen keine diesbezügliche Abhängigkeit beobachten. (Vergl. Tabelle 4).

Tabelle 4

Durchschnittliche Ketosteroidausscheidung und Urinmenge während 48 Stunden bei Untersuchungen von KIMELDORF (männliche Kaninchen)

Animal	No. of Urines	MGM17-KS	S.E. $\pm\sigma_m$	ML. Urine
A	9	2.24	0.19	402
B	10	2.27	0.22	347
C	10	2.21	0.20	249
D	10	2.57	0.20	327
E	9	2.25	0.22	280
F	10	3.45	0.30	311
G	10	2.45	0.22	247
H	3	2.56	0.27	852
I	6	1.55	0.08	318
J	4	2.50	0.05	559
K	4	2.76	0.34	467
L	4	2.01	0.19	270
M	3	1.88	0.38	422
N	3	2.67	0.48	1080
O	3	1.91	0.23	283
R	4	1.78	0.05	284
S	4	1.28	0.15	343
T	4	1.93	0.12	287

Aus den detaillierten Angaben von KIMELDORF ist kein Zusammenhang zwischen Urinmenge und C_{17}-Ketosteroidausscheidung bei Kaninchen zu erkennen. Bei Tier N und H

fand er beispielsweise in 1080 bezw. 852 ccm Urin 2.67 bezw. 2.56 mg Ketosteroide, bei Tier D und F in 327 bezw. 311 ccm Urin 2.57 bezw. 3.45 mg Ketosteroide, im Durchschnitt aller Versuche 5.55γ/ccm.

Auf der anderen Seite fanden P. und H. DANFORD bei 8 Kaninchen nach Verabreichung von 3 ccm Wasser pro 100 g Körpergewicht eine Vermehrung der Chloridausscheidung von durchschnittlich 14.1 auf 15.4 Milliäquivalent pro 48 Stunden. Die Ketosteroidausscheidung war signifikant erhöht von 4.49 auf 7.79 mg/48 Stunden. Nach Zufuhr der gleichen Menge von 1%iger KCl-Lösung war die Chloridmenge verständlicherweise stärker erhöht (auf 72.4 Milliäquivalent in 48 Stunden), die Ketosteroide waren annähernd gleichstark und gegenüber der Vorperiode signifikant gesteigert (auf 8.30 mg/48 Stunden). Der Unterschied gegenüber der Ausscheidung im Wasserversuch war aber nicht signifikant. Die Ketosteroidausscheidung stieg mit der Harnmenge und zwar praktisch proportional dazu; die durchschnittliche Ketosteroidausscheidung im Wasserversuch blieb mit 11.17γ/ccm Harn gegenüber dem Normalwert von 11.22γ/ccm praktisch gleich, ebenso im KCl-Wasserversuch mit 11.77γ/ccm.

MAURER und PFEFFER stellten fest, dass bei Kaninchen nach Röntgen-Ganzbestrahlungen die Nieren verringerte Urinmengen produzieren. Sie bestimmten die Ketosteroidausscheidungen vor der Bestrahlung und dann im Laufe der Bestrahlung und konnten beobachten, dass mit der verringerten Urinmenge nach der Bestrahlung eine gleichzeitige Ketosteroidverminderung eintrat. Trotz dieses auffälligen Zusammentreffens stand die

Abnahme der C_{17}-Ketosteroide nicht immer in einem linearen Verhältnis zur Urinmenge, sondern änderte sich, wie die Berechnung des pro-Mille-Gehaltes ergab, in einigen Fällen auch absolut. Bei relativ gleichbleibender Harnmenge schwankte gelegentlich die Ketosteroidausscheidung um rund das Doppelte. Ähnliches zeigen auch unsere Versuche (vergl. die Tabellen 6 und 7 im Anhang).

Auch H. LANGECKER hat bei ihren Versuchen, die allerdings an Ratten ausgeführt wurden, keine Beziehung zwischen Ketosteroidausscheidung und Diurese-Schwankungen erkennen können.

In Tabelle 5 werden die von uns gefundenen Durchschnittswerte von täglicher Urin-, Ketosteroid- und NaCl-Ausscheidung vor und nach der Injektion von 1 bezw. 2 mg/kg Bienengift angegeben, wobei im ersten Falle Beobachtungen an 5 Tieren, im zweiten an 4 Kaninchen zu Grunde liegen. Obwohl die Anzahl der Tiere klein ist, ist doch ein Vergleich dieser beiden Tiergruppen möglich, wenn man beachtet, dass die Durchschnittsausscheidungen beider Gruppen vor der Giftinjektion weitgehend übereinstimmen. Für NaCl ergibt sich sogar der gleiche Wert (1.86 g/Tag).

Durch Bienengift wird die Ausscheidung von Urin, C_{17}-Ketosteroiden und NaCl verringert, durch 1 mg/kg beim Urin um 37.5, bei Ketosteroiden und NaCl nur um 13.5 bezw. 11.0%. Durch die Bienengiftdosis von 2 mg/kg verstärkt sich die Urinabnahme auf 62.0%, fast auf das Doppelte im Vergleich

Urinmenge, Ketosteroid- und NaCl-Ausscheidung vor und nach Injektion von Bienengift.

A. Bienengift 1 mg/kg
(Durchschnitt bei 5 Tieren)

Urin		KS		NaCl	
vorher ccm/Tg.	nachher ccm/Tg.	vorher mg/Tg.	nachher mg/Tg.	vorher g/Tg.	nachher g/Tg.
184	115	4.14 (22.5γ/ccm)	3.57	1.86 (10.1 mg/ccm)	1.66
Abnahme um % der Vorperiode	37.5%		13.5%		11.0%

B. Bienengift 2 mg/kg
(Durchschnitt bei 4 Tieren)

Urin		KS		NaCl	
vorher ccm 3 Tg.	nachher ccm/Tg.	vorher mg/Tg.	nachher mg/Tg.	vorher g/Tg.	nachher g/Tg.
153	58	3.80 (25.8γ/ccm)	1.28	1.86 (12.1 mg/ccm)	0.61
Abnahme um % der Vorperiode	62.0%		66.3%		67.2%

zu den Tieren mit 1 mg/kg. Die Abnahme der Ketosteroide und des Kochsalzes verläuft mit 66.3 bezw. 67.2% Verminderung gleichförmig, ist aber im Vergleich zu der Senkung von 1 mg/kg rund 5 bis 6 mal höher, also viel stärker beeinträchtigt als die Urinproduktion.

Unsere Befunde sprechen dafür, dass die Ketosteroid- und NaCl-Abnahme nicht allein durch eine gleichzeitige Diureseminderung zu erklären ist; ihre Deutung ist noch in anderen Ursachen zu suchen.

Man könnte zunächst an eine depressive Wirkung des Bienengiftes auf die Nebennieren denken. Diese Vermutung würde allerdings in einem gewissen Widerspruch stehen zu Befunden von H. WEIDMANN und E. MØLLER (Kopenhagen), die bei Ratten auf eine sekretorische Aktivitätssteigerung der Nebennieren durch Bienengift in der Dosierung von 0.1 bis 1.0 mg/kg schlossen, da der Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren sich unter der Behandlung stark verminderte. Allerdings handelte es sich bei unseren Versuchen um Kaninchen. Ausserdem wurde von uns mit grösseren Dosen gearbeitet, da bei 1 mg/kg noch kein deutlicher Erfolg auf die Ketosteroidausscheidung zu beobachten war. Die Dosis von 2 mg/kg muss als obere Grenze der Verträglichkeit betrachtet werden, wenn man berücksichtigt, dass von 7 Versuchstieren 3 nach einer Dosis von 2 mg/kg im Laufe des nächsten Tages eingingen. In Versuchen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, gingen auf eine Injektion von 3 mg/kg alle 3 Kaninchen im Laufe des gleichen Tages zugrunde.

Nach ZIMMERMANN spielt auch die Leberfunktion für die Ketosteroidausscheidung eine Rolle. Wir wissen heute, dass bei akuten und chronischen Leberparenchymschäden die Ketosteroidausscheidung vermindert ist. Es wäre also auch an

eine Leberschädigung durch die hohe Bienengiftdosis zu denken. Anhaltspunkte hierfür könnten durch Befunde von M. WOLF vorliegen. Diese Autorin fand nach tödlichen Bienengiftdosen bei Ratten und Kaninchen in einigen Fällen herdförmige, meist perivasculär gelegene Zellinfiltrate; nach PH. REZEK und E. LAUDA gehören aber derartige Beobachtungen noch zum normalen Bild der Ratten- und Kaninchenleber, sind also nicht als sichere Produkte der Giftwirkung anzusprechen.

Einstweilen ist es noch am wahrscheinlichsten, die Ursache der durch Bienengift herbeigeführten Sekretionseinschränkung in einer zentralen Wirkung des Giftes zu suchen, die auf dem Wege über die Hypophyse auf die Nebennieren erfolgen würde; denn WEIDMANN und MØLLER (Kopenhagen) fanden bei ihren schon erwähnten Versuchen, dass die Abnahme des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren ausblieb, wenn den Ratten die Hypophyse exstirpiert worden war.

Zusammenfassung

Es wird die Wirkung von Bienengift auf die C_{17}-Ketosteroid- und Kochsalzausscheidung im Harn von Kaninchen untersucht mit der Methode der C_{17}-Ketosteroidbestimmung im Harn nach W. ZIMMERMANN bei Eliminierung der störenden Chromogene durch Äther in der Modifikation nach A. RUPPERT.

Durch Bienengift in der Dosis von 1 mg/kg wird die C_{17}-Ketosteroid- und Kochsalzausscheidung gesenkt, doch ist

bei Berücksichtigung des mittleren Fehlers die Abnahme nicht signifikant. 2 mg/kg führen zu einer signifikanten Senkung der Werte, gleichzeitig kommt es zu stärkerer Einschränkung der Diurese als nach einer Giftdosis von 1 mg/kg.

Die prozentuale Senkung der Ausscheidung von C_{17}-Ketosteroiden und Kochsalz verläuft bei beiden Dosierungen weitgehend parallel, nach 2 mg/kg ist sie aber bedeutend stärker als die gleichzeitige Diureseminderung.

Die Ergebnisse werden in Zusammenhang mit vergleichbaren Literaturangaben über Harn-, Ketosteroid- und Kochsalzausscheidung erörtert, ebenso die Möglichkeit einer Deutung der Verminderung der C_{17}-Ketosteroide durch Bienengift. Am wahrscheinlichsten erscheint zur Zeit ein über die Hypophyse verlaufender Angriff des Giftes, da Bienengift nach H. WEIDMANN und E. MØLLER (Kopenhagen) eine Minderung des Ascorbinsäuregehaltes in der Nebenniere herbeiführt, die an hypophysektomierten Tieren ausbleibt.

-.-.-.-.-.-.-.-.-.-.-.

ANHANG

Tabelle 6

Fortlaufende tägliche C_{17}-Ketosteroid- und Urinausscheidung vor und nach Bienengiftinjektion.

Kaninchen A:
2.5 kg

	KS mg/Tag	Urin ccm/Tag
	4.10	240
	4.15	200
	5.85	130
	3.62	125
Durchschnitt:	4.43	173
Mittlere Abweichung:	± 0.92	
Mittlerer Fehler:	0.46	
Gift: 2 mg/kg	1.10	60
	2.25	40
	4.10	75
	4.42	50
	3.87	50
	5.82	50
Durchschnitt:	4.09	53
Mittlere Abweichung:	± 1.27	
Mittlerer Fehler:	0.56	
Gift: 2 mg/kg	1.35	30
	1.50	30
	2.50	70
	6.92	140
	6.92	70
	7.07	70

Kaninchen B:
2.3 kg

	KS mg/Tag	Urin ccm/Tag
	1.75	50
	2.15	100
	2.50	50
Durchschnitt:	2.13	66
Mittlere Abweichung:	± 0.37	
Mittlerer Fehler:	0.21	
Gift: 1 mg/kg	2.25	60
	2.37	60
	3.32	80
	2.12	50
	1.75	50
	1.37	40
	1.35	30
	2.50	100

Tabelle 7

Fortlaufende tägliche C_{17}-Ketosteroid-, NaCl- und Urinausscheidung, tägliches Verhältnis von C_{17}-Ketosteroid zu NaCl-Ausscheidung vor und nach Bienengiftinjektion.

Kaninchen C:
2.5 kg

	KS mg/Tag	NaCl g/Tag	Urin ccm/Tag	KS/NaCl
	3.47	0.964	120	3.60
	5.50	0.906	70	6.09
	5.87	0.866	70	6.76
	1.17	1.549	175	0.76
	1.35	1.139	200	1.19
	1.75	1.081	60	1.62
	3.17	1.578	70	2.01
	3.05	0.730	40	4.19
	5.87	1.558	100	2.98
	4.92	1.578	70	3.13
	5.12	1.519	75	3.39
Durchschnitt:	3.74	1.26	96	3.06
Mittl. Abw.:	±1.80	±0.39		±1.91
Mittl. Fehl.:	0.54	0.11		0.57
Gift:1 mg/kg:	4.30	1.432	85	3.01
	4.30	1.461	185	2.95
	4.42	1.344	175	3.29
	3.75	1.344	110	2.79
	3.07	1.899	170	1.62
	4.15	2.367	250	1.75
	3.05	1.695	190	1.80
	3.32	1.578	250	2.10
Durchschnitt:	3.72	1.660	190	2.24
Mittl. Abw.:	±0.60	±0.36		±0.67
Mittl. Fehl.:	0.22	0.13		0.24
Gift:1 mg/kg:	3.62	1.169	125	3.12

	KS mg/Tag	NaCl g/Tag	Urin ccm/Tag	KS/NaCl
	3.32	1.519	110	2.20
	3.14	3.764	280	0.83
	4.30	2.309	210	1.86
	4.15	2.075	250	2.00
	2.25	2.519	200	1.49
	2.65	1.724	180	1.54
Durchschnitt:	3.30	2.15	205	1.53
Mittl. Abw.:	±0.65	±0.56		±0.50
Mittl. Fehl.:	0.26	0.22		0.20
Gift:2 mg/kg:	1.12	0.438	60	2.55
	2.37	4.384	370	0.54
	2.50	0.876	80	2.89
	4.92	3.980	360	1.23

Kaninchen D:
2.6 kg

	2.50	1.023	40	2.45
	5.35	3.127	200	1.71
	3.57	0.759	60	4.72
	2.35	0.906	90	2.59
	4.42	2.192	180	2.01
	3.47	1.344	70	2.59
	3.75	1.695	70	2.11
	5.20	1.184	75	2.82
	3.75	1.139	50	3.30
	4.57	1.899	90	2.41
	4.17	1.753	85	2.39
Durchschnitt:	3.91	1.60	96	2.48
Mittl. Abw.:	±1.00	±0.68		±0.68
Mittl. Fehl.:	0.30	0.20		0.27
Gift:2 mg/kg:	1.12	0.379	30	2.82

eingegangen.

Kaninchen E: 2.8 kg	KS mg/Tag	NaCl g/Tag	Urin ccm/Tag	KS/NaCl
	5.00	1.698	120	2.95
	5.50	1.344	80	4.09
	5.82	1.432	170	4.06
	2.80	0.526	50	5.30
	2.37	0.847	110	2.79
	4.88	2.192	150	2.22
	4.65	1.666	85	2.80
	4.72	1.958	110	2.40
	4.87	0.906	65	5.36
	4.30	1.490	110	2.89
	4.27	1.286	80	3.33
Durchschnitt:	4.65	1.39	102	3.34
Mittl. Abw.:	±1.05	±0.48		±1.10
Mittl. Fehl.:	0.30	0.16		0.33
Gift:2 mg/kg:	0.72	0,175	4	4.10
	eingegangen.			
Kaninchen F: 2.9 kg				
	2.40	0.725	90	3.20
	5.00	2.484	170	2.01
	3.01	1.783	85	1.69
	3.47	2.192	165	1.58
	2.40	0.906	110	2.58
	3.02	2.776	250	1.09
	5.15	2.367	150	2.18
	2.22	1.728	180	1.24
	5.67	2.484	220	2.28
	3.32	0.964	180	3.32
Durchschnitt:	3.56	1.85	157	1.97
Mittl. Abw.:	±1.25	±0.77		±0.71
Mittl. Fehl.:	0.39	0.23		0.20
Gift:2 mg/kg:	2.65	1.023	100	2.60
	3.45	1.666	160	2.07

	KS mg/Tag	NaCl g/Tag	Urin ccm/Tag	KS/NaCl
	3.92	1.549	120	2.54
Durchschnitt:	3.68	1.85	140	1.97
Mittl. Abw.:	±0.35	±0.77		±0.71
Mittl. Fehl.:	0.24	0.23		0.20
Gift:2 mg/kg:	2.45	0.876	70	2.80
	3.42	0.730	30	3.31
	3.17	1.490	260	2.12
	4.00	1.373	120	2.91
Kaninchen G:				
2.5 kg				
	5.84	1.788	300	3.23
	5.05	1.767	280	2.87
	2.65	1.724	150	1.53
	3.17	1.940	200	2.12
	2.90	1.432	110	2.03
	4.20	1.315	110	3.20
	3.47	1.256	150	2.76
	3.82	1.695	90	2.25
	4.42	2.133	150	2.07
Durchschnitt:	3.94	1.62	171	2.43
Mittl. Abw.:	±1.03	±0.27		±0.58
Mittl. Fehl.:	0.33	0.09		0.19
Gift:1 mg/kg	2.25	1.522	60	1.48
	3.42	2.279	210	1.51
	4.72	2.016	240	2.34
Gift:2 mg/kg	0.54	0.0058	8	0.92
	1.77	0.496	50	3.57
	2.60	0.789	120	3.30
	1.87	0.438	80	4.27

Kaninchen H: 3.2 kg	KS mg/Tag	NaCl g/Tag	Urin ccm/Tag	KS/NaCl
	4.82	2.543	210	1.89
	3.47	2.075	170	1.67
	4.15	2.192	180	1.89
	4.82	2.484	250	1.94
	4.30	2.543	210	1.69
	4.87	2.192	220	2.21
Durchschnitt:	4.30	2.33	206	1.85
Mittl. Abw.:	±0.42	±0.20		±0.19
Mittl. Fehl.:	0.17	0.08		0.07
Gift:1 mg/kg	3.47	2.133	190	1.63
	3.75	1.940	140	2.50
Kaninchen I: 2.9 kg				
	4.57	1.139	60	4.03
	5.40	1.432	130	3.77
	4.00	2.075	150	1.96
	6.00	4.442	400	1.35
	4.37	2.923	220	1.48
	5.25	2.075	240	2.51
Durchschnitt:	4.93	2.34	200	2.10
Mittl. Abw.:	±0.65	±1.20		±1.24
Mittl. Fehl.:	0.26	0.49		0.50
Gift:1 mg/kg	4.87	1.924	120	2.51
	3.25	2.396	220	1.35
	Untersuchungen wurden nach 4 Wochen fortgesetzt:			
	1.70	1.139	100	1.50
	1.50	1.958	70	0.77
	1.50	1.227	80	1.23
	2.02	1.139	60	1.79
Gift:2 mg/kg:		Anurie		
		Anurie		
	1.42	2.133	220	0.66
	1.37	0.526	60	2.60

Kaninchen K: 3.6 kg	KS mg/Tag	NaCl g/Tag	Urin ccm/Tag	KS/NaCl
	3.22	1.081	140	1.98
	4.00	2.133	250	1.88
	4.39	1.841	300	2.38
	4.30	2.192	340	1.96
	3.72	2.069	300	1.80
	3.17	1.139	170	2.80
Durchschnitt:	3.80	1.74	250	2.16
Mittl. Abw.:	±0.52	±0.48		±0.38
Mittl. Fehl.:	0.21	0.19		0.15
Gift:1 mg/kg	2.98	1.091	120	2.73
	3.12	1.352	120	2.80
	Untersuchungen wurden nach 4 Wochen fortgesetzt:			
	1.50	1.139	70	1.32
	1.65	1.666	90	0.99
	2.02	1.315	90	1.54
	4.92	2.192	180	2.24
Gift:2 mg/kg	0.75	----	7	---
	eingegangen.			
Kaninchen L: 3.4 kg				
	4.52	3.03	360	1.49
	2.02	2.39	240	0.84
	1.65	1.924	150	0.85
	4.21	3.081	300	1.36
Durchschnitt:	3.10	2.60	260	1.02
Mittl. Abw.:	±1.37	±0.32		±0.38
Mittl. Fehl.:	0.68	0.16		0.19
Gift:2 mg/kg	0.62	0.906	100	0.68
	Anurie			
	0.42	----	20	----
	1.37	1.666	120	0.82

-.-.-.-.-.-.-.-.-.-.-.

Literatur

1. Danford P. und Danford H., Endocrinology 47, 139-142(1950).
2. Enzinger J., Wien. Zschr. inn. Med., 4, 207-214(1951).
3. Feldberg W., J. of Physiol. 99, 104-118(1940).
4. Karnofsky D., Nathanson J. und Aub J., Canc. Res. 4, 772(1944).
5. Kimeldorf J., Amer. J. of Physiol., März 1948, 615.
6. Langecker H., Arch. exper. Path. Pharmak. 214, 490(1952).
7. Lampton A. K. und Miller A. J., J. Urology 45, 552(1941).
8. Meyer-Bisch in Bethe u. Bergmann, Hdb. der norm. u. path. Physiol. 16, II/2, 1518(1931).
9. Maurer H. J. u. Pfeffer K. H., Klin. Wschr., 902-905(1953).
10. Mohr-Larsson in Rona-Kleinmann, Praktikum der physiol. Chemie, II, 380.
11. Neumann W. u. Habermann E. (1), Naturwiss. 39, 286(1952).
12. Neumann W. u. Habermann F. (2), Arch. exper. Path. Pharmak. (1954,im Druck).
13. Neumann W., Naturwiss. (1954,im Druck).
14. Pressler M., Inaugural Diss. Würzburg, 1953.
15. Rezek Ph. u. Lauda E. in Jaffe, Anatomie u. Path. d. Spontanerkrankungen d. kl. Laboratoriumstiere, Springer Verlag, Berlin 1931, zitiert nach Wolf M. (18).
16. Ruppert A., Z. exper. Med. 119, 229-236(1952).
17. Weidmann H. u. Møller E., Arch. exper. Path. Pharmak. 220, 465-468(1953).
18. Wolf M., Inaugural Diss. Würzburg, 1950.
19. Zimmermann W., Zschr. f. Physiol. Chemie 233, 257-264(1935).
20. Zimmermann W., Zschr. f. Physiol. Chemie 245, 47-57(1936).
21. Zimmermann W., Klin. Wschr., 371(1951).
22. Zimmermann W., Dtsch. med. Wschr., 1363(1951).

Am Schluss der Arbeit gestatte ich mir, Herrn Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n für die Uberlassung der Arbeit und das freundliche Entgegenkommen, an seinem Institut zu arbeiten, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

L e b e n s l a u f .

Am 24.7.1925 wurde ich, Emil Roos, als Sohn des Postassistenten a.D. und seiner Ehefrau Sophie, geb. Becker, in Esselbach bei Marktheidenfeld geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Würzburg trat ich 1936 in das Humanistische Alte Gymnasium Würzburg ein. Mit dem Reifevermerk wurde ich 1943 zum Arbeitsdienst eingezogen. Als Angehöriger der Wehrmacht war ich im Raum Südost und ab 1945 in Ostpreussen, bei Breslau und Dresden eingesetzt. Nach der Kapitulation geriet ich in der Tschechei in russische Gefangenschaft, aus der ich im Oktober 1945 entlassen wurde. Im gleichen Jahr begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Würzburg, im Oktober 1948 legte ich hier das Physikum und im Herbst 1951 das medizinische Staatsexamen ab. Von 1.12.51 bis 1.12.52 war ich Pflichtassistent an der Medizinischen- und anschliessend ein halbes Jahr an der Chirurgischen Abteilung des Juliusspitals Würzburg. Seit Mai 1953 arbeitete ich als Volontärassistent am Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.

Ehrenwörtliche Erklärung.

Vorstehende Arbeit habe ich unter Leitung von Herrn Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n verfasst. Ich versichere ehrenwörtlich, dass darüber hinaus keine Beihilfe stattgefunden hat und ausser der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsmittel benutzt wurden.

Emil Roos.

Fotokopie
HAMMEL